动 物 学 研 究 2004, Aug. 25 (4): 363-368 CN 53-1040/Q ISSN 0254-5853
Zoological Research

HIV-1 的表型及其感染的细胞嗜性

张驰宇
(江苏大学 医学技术学院, 江苏 镇江 212001)

摘要: HIV-1 的表型分为合胞体诱导型 (syncytium-inducing, SI) 和非合胞体诱导型 (non-syncytium-inducing, NSI)。依据所用辅助受体和感染靶细胞的不同, HIV-1 又被分为 R5、X4 和 R5X4 型。R5 和 X4 型病毒分别利用 CCR5 和 CXCR4 作为辅助受体, 而 R5X4 型病毒可利用这两种辅助受体。在病毒的复制力、细胞嗜性以及合胞体诱导能力上, SI 型与 X4 型病毒一致, NSI 型与 R5 型病毒一致。在 HIV-1 感染过程中, 疾病的发展伴随着病毒从 NSI 型向 SI 型、及 R5 型向 X4 型的转变。HIV-1 的表型影响和决定着 HIV-1 的感染、传播及 AIDS 的疾病进程。HIV-1 的表型和细胞嗜性主要由病毒 gp120 的 V3 区 (特别是第 11 和 25 位的氨基酸) 决定。V3 区的氨基酸序列信息, 将为预测 HIV-1 的表型, 以及病毒感染后的疾病进程提供生物信息学的依据。

关键词: HIV-1; V3 区; 合胞体诱导型/非合胞体诱导型; 细胞嗜性; 辅助受体
中图分类号: R512.91 **文献标识码**: A **文章编号**: 0254-5853(2004)04-0363-06

Phenotype and Cellular Tropism of Human Immunodeficiency Virus Type 1

ZHANG Chi-yu
(*School of Medical Technology*, *Jiangsu University*, *Zhenjiang*, *Jiangsu* 212001, *China*)

Abstract: Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) isolates are classified phenotyically into syncytium-inducing (SI) and non-syncytium-inducing (NSI) according to their capacity to induce syncytia in MT-2 cells. Strains of HIV-1 are also classified based on their co-receptor usage. Viruses using the seven-transmembrane, G-protein-coupled, chemokine receptor CCR5, CXCR4, or both are termed R5, X4, and R5X4, respectively. HIV-1 strains of SI and X4 appear to have identical biological properties such as replication rate, cell tropism, and syncytium-inducing capacity. NSI and R5 viruses also show identical biological properties. The phenotypes of HIV-1 influence and determine viral transmission, pathogenesis and disease progression. In the course of HIV-1 infection, disease progression is associated with a switch in viral phenotype from NSI to SI, and a change in co-receptor usage from CCR5 to CXCR4. The V3 domain of HIV-1 gp120, specifically, amino acids at V3 position 11 and 25, play a dominant role in determinant of viral phenotype and co-receptor usage. V3 sequences provide important information for prediction of HIV-1 phenotype and disease progression using bioinformatics approaches.

Key words: HIV-1; V3 domain; SI/NSI; Cellular tropism; Co-receptor

人免疫缺陷病毒 1 型 (human immunodeficiency virus type 1, HIV-1) 是导致全球艾滋病 (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) 流行的主要病原体。HIV-1 感染机体细胞需要两种受体, 即主要受体 CD4 和辅助受体 (co-receptor) CCR5 或 CXCR4。CCR5 和 CXCR4 均属于七次跨膜的趋化因子受体家族。使用不同的辅助受体决定着 HIV-1 的不同细胞嗜性, 不同的细胞嗜性又决定着它的感染、传播及致病进程。了解 HIV-1 的表型及其细胞嗜性, 对 AIDS 病程监测、AIDS 治疗以及 HIV 疫苗的研究都具有重要的意义。

1 HIV-1 的表型

临床分离的 HIV-1 病毒株, 根据其感染细胞的

收稿日期: 2004-03-15; 接受日期: 2004-05-11
基金项目: 江苏大学高级技术人才科研启动基金资助项目 (2281270002)

特性，可分为合胞体诱导型（syncytium-inducing，SI）和非合胞体诱导型（non-syncytium-inducing，NSI）。前者感染MT-2细胞，并诱导其形成合胞体，易于在T淋巴细胞系和外周血淋巴细胞（peripheral blood lymphocytes，PBLs）中生长繁殖，故又称T-tropic（TT）病毒株。后者不能在MT-2细胞中诱导形成合胞体，但易于在巨噬细胞（macrophage，MΦ）和PBLs中生长繁殖，故称为MΦ-tropic（MT）病毒株（Cheng-Mayer et al，1988；Shioda et al，1991）。SI型病毒主要利用CXCR4作为辅助受体，因MΦ表面不表达CXCR4，故不能感染MΦ。但也有一些SI型病毒既可以利用CXCR4作为辅助受体，又可以利用CCR5作为辅助受体，这类SI型病毒又称双嗜性（dual-tropic，DT）病毒（Cheng-Mayer et al，1988）。NSI型病毒主要利用CCR5作为辅助受体，所以不能在许多T淋巴细胞系中生长繁殖。SI型病毒一般具有较高和较快的病毒复制力，往往在HIV-1感染者发病后和感染后期出现，而NSI型病毒的病毒复制力一般较低和较慢，通常出现在HIV-1感染初期和潜伏期（Cheng-Mayer et al，1988）。

用SI和NSI对HIV-1的表型进行区分，不能很好地确定HIV-1本身的特性，例如有些NSI型病毒也可以在CCR5阳性细胞中形成合胞体。因此，Berger et al（1998）提出了一个更为确切的分型方法，即将利用CCR5但不利用CXCR4为辅助受体的HIV-1病毒株称为R5型病毒，利用CXCR4但不利用CCR5作为辅助受体的HIV-1病毒株称为X4型病毒，而那些既能利用CCR5又能利用CXCR4作为辅助受体的HIV-1病毒株称为R5X4型病毒。体内外实验表明，R5与NSI、X4和R5X4与SI型病毒在病毒的传播、复制力及感染细胞特性上是相一致的（Cheng-Mayer et al，1988；Hoffman et al，1998；Shioda et al，1991）。

2 HIV-1的嗜性与感染及AIDS病程的关系

2.1 HIV-1的嗜性与感染的关系

在HIV-1感染初期的病人体内，通常能够检测和分离到的病毒主要是R5型病毒。来源于不同病人的R5型病毒env基因（编码囊膜蛋白gp120，gp120决定病毒的辅助受体的使用）具有比X4型病毒更高的基因同质性（homogeneity）（Yamashita et al，1994；Zhu et al，1993）。这种基因同质性是由于HIV-1的选择性传播造成的，即HIV-1病毒群中的一种病毒突变体在穿过新宿主的粘膜屏障时，具有更高的选择优势。在新宿主的粘膜下，树突状细胞（dendritic cell，DC）和MΦ负责这种HIV-1的选择性传播，DC和MΦ对R5和NSI型病毒非常敏感，并且支持这些病毒的复制和穿过粘膜屏障（Zhu et al，1993）。因此，HIV-1感染初期病人体内主要存在R5型病毒，并且它们的基因同质性较高。这说明R5型病毒在传播上具有更高的优势，并且HIV-1的传播主要通过R5型病毒进行。

另外，Samson et al（1996）发现，在白种人中有大约1%的人具有突变的CCR5等位基因，这些人的CCR5基因的编码区有一个32个碱基的缺失（CCR5-△32），32碱基缺失造成ccr5编码区的移码突变，从而导致一个没有功能的CCR5受体产生。突变的CCR5受体不影响个体本身的生理功能，也不造成明显的生理功能缺陷。对一组HIV-1感染的白人个体进行的研究表明，这些感染者中，没有一个是CCR5基因32碱基缺失的纯合个体（CCR5－△32/CCR5－△32）。而相对于CCR5基因正常的人，带有CCR5基因32碱基缺失突变的杂合个体（CCR5/CCR5－△32）的HIV-1感染率要低35%。从CCR5－△32/CCR5－△32个体获得的白细胞在体外对R5型HIV-1病毒有很高的抗性（Samson et al，1996）。另外，在多次暴露于HIV-1的情况下，CCR5－△32/CCR5－△32个体仍可不被感染（Liu et al，1996）。这些说明AIDS的传播主要是由R5（MT）型HIV-1进行的。

2.2 HIV-1的嗜性与AIDS病程的关系

HIV-1感染后，往往可以将疾病过程分为三个阶段：急性感染期、潜伏期和发病期（症状期）。从HIV-1感染到血清抗体阳转这段时间，感染者会出现一些原发性HIV-1感染的临床症状，如感冒、发烧及淋巴腺炎等，并伴随有病毒血症，称为急性感染期。当感染者体内出现HIV-1特异性细胞毒性T淋巴细胞（CTL）反应和血清抗体时，病毒血症迅速消失，临床症状也随之好转，感染者进入潜伏期。在潜伏期内，感染者不出现临床症状。这种状况一直维持到AIDS的免疫缺陷症状出现，并伴随机会性感染，病人进入发病期。HIV-1感染后，在感染者疾病进展的不同阶段，从病人体内检测和分离到的病毒表型也不相同。在大多数处于急性感染期和潜伏期的感染者体内，只能观察和检测到R5

(NSI)型病毒株，并且R5型病毒一直维持在HIV-1感染后的各个阶段（Schuitemaker et al, 1991)。随着疾病发展到症状期，病人体内可以检测和分离到的病毒主要是X4或R5X4（SI）型病毒（Cheng-Mayer et al, 1988; Schuitemaker et al, 1992; Tersmette et al, 1988)。对B亚型HIV-1的研究表明：AIDS病人从无症状期向免疫缺陷症状期发展的过程中，伴随着病毒复制力的逐渐升高，即出现具有更高复制力的病毒突变株（Cheng-Mayer et al, 1988; Karlsson et al, 1994)。随着AIDS疾病的进展，病人体内的病毒群伴随着由NSI（R5）型病毒向SI（X4）型病毒的转变（Connor et al, 1997; Schuitemaker et al, 1992)。R5X4型病毒被认为是HIV-1病毒由R5向X4型转变的中间类型（Connor et al, 1997; Shioda et al, 1991)。随着X4病毒株的出现，病人的CD4⁺ T淋巴细胞数急剧下降，临床症状也急速恶化（Karlsson et al, 1994)。在HIV-1感染的成人和新生婴儿体内，如果X4型病毒突变株出现得越早，CD4⁺ T淋巴细胞损伤和减少的速度也越快，疾病进展也越快（Karlsson et al, 1994)。对HIV-1感染者来说，如果在原发感染初期分离到的病毒株为SI型，那么他们在30个月内发展为AIDS的机率明显增加。因此，从病人体内检测和分离到的病毒的生物学特性，可以作为预测AIDS病人疾病进程的依据或标记（marker）(Schuitemaker et al, 1992; Karlsson et al, 1994)。

3 HIV-1的细胞嗜性决定

3.1 HIV-1的细胞嗜性主要由gp120的V3区决定

HIV-1的env基因编码病毒囊膜蛋白前体gp160，病毒出芽后，gp160被病毒编码的蛋白水解酶切成gp120和gp41。gp120和gp41非共价结合，并以三聚体的形式突出于病毒囊膜的表面。HIV-1 gp120与靶细胞表面受体CD4和CCR5或CXCR4相互作用导致膜融合和病毒感染。由于env基因具有很高的变异性，gp120被分为五个高变区：V1-V5。gp120的第三个高变区（V3）是由两个半胱氨酸通过二硫键结合后形成的一个环（loop)，包含35个氨基酸残基。通过突变或V3区插入取代的方法对B亚型HIV-1 V3区功能进行的研究表明，V3区是HIV-1细胞嗜性（MT、TT、DT）(Hoffman et al, 2002; Shioda et al, 1991; Xiao et al, 1998）和辅助受体特异性（Cocchi et al, 1996; Hoffman et al, 1998; Hung et al, 1999; Speck et al, 1997）的主要决定区。同时V3区内某些位点的氨基酸残基的变化也决定着HIV-1病毒是否从NSI（R5）型向SI（X4）型转变（Fouchier et al, 1992; Schuitemaker et al, 1992)。除了V3区，V1、V2区的变化也对病毒表型和细胞嗜性产生影响（Shioda et al, 1997; Toohey et al, 1995)。Sato et al (1999）用E亚型的HIV-1病毒（NSI和SI）的V3区插入、并取代B亚型的SI型病毒的V3区，构建出重组病毒，并对重组病毒的表型进行研究。结果发现，用NSI的E亚型病毒V3区构建的重组病毒，其表型为NSI型；用SI的E亚型病毒V3区构建的重组病毒，其表型则为SI型（Sato et al, 1999)。因此，无论是那种亚型的HIV-1病毒，V3区的序列决定着病毒的表型（NSI或SI)。

3.2 V3区对HIV-1表型的影响

V3区的氨基酸序列有着很高的变异性，不同亚型和不同表型（NSI和SI）的HIV-1病毒，其V3区氨基酸序列具有很大差异。通过分析大量B亚型NSI型和SI型病毒的V3区氨基酸序列，发现NSI和SI型病毒的V3序列之间存在很大的差异，特别是V3区第11和25位氨基酸的带电性质的不同对病毒的NSI或SI起着主导作用（Fouchier et al, 1992; Resch et al, 2001)。在NSI型病毒的V3氨基酸序列中，第11位通常为不带电荷氨基酸（如丝氨酸或甘氨酸)，第25位为带负电荷的氨基酸（如谷氨酸或天门冬氨酸）或不带电荷氨基酸（如丙氨酸或谷氨酰胺）(图1A）(Milich et al, 1997; Xiao et al, 1998)。而在SI型病毒的V3区氨基酸序列中，这两个位点的氨基酸往往是一个或两个都被带正电荷的氨基酸（如精氨酸或赖氨酸）所取代（图1B）(Milich et al, 1997)。对非B亚型HIV-1 V3区的分析也发现，第11和25位氨基酸残基的取代影响和决定了病毒从NSI向SI表型的改变。所以如果一个病毒株V3序列的第11和25位氨基酸被精氨酸或赖氨酸所取代，往往预示着这种病毒为SI型病毒（图1)。另外，也有人报道V3区其他位点的氨基酸（如第16、29、32位等）与第11和25位的氨基酸一起决定HIV-1的NSI和SI表型（Hung et al, 1999; Xiao et al, 1998)，HIV-1表型的改变至少需要这些位点中的3至5个氨基酸同时改变（Shioda et al, 1992)。

在病毒的细胞嗜性方面，几乎所有的R5型HIV-

A (NSI)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
C(100.0)	T(90.4)	R(100.0)	P(98.5)	N(81.5) S(14.8)	N(98.5)	N(98.5)	T(99.3)	R(94.8)	K(82.2) R(17.8)
11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
S(78.5) G(21.5)	I(99.3)	H(57.8) N(17.8) P(14.8)	I(86.7)	G(95.6)	P(98.5)	G(99.3)	R(90.4)	A(97.0)	F(89.6)
21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Y(94.8)	T(53.3) A(45.9)	T(99.3)	G(99.3)	E(45.2) D(34.1)	I(97.0)	I(90.4)	G(98.5)	D(88.1) N(11.9)	I(99.3)
31	32	33	34	35					
R(98.5)	Q(97.0)	A(100.0)	H(94.1)	C(100.0)					

B (SI)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
C(100)	T(91.2)	R(98.2)	P(98.2)	N(86.7)	N(90.3)	N(84.1)	T(88.5)	R(73.5) K(13.3)	K(69.0) R(24.8)
11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
R(42.5) G(36.3) S(16.8)	I(85.8)	H(35.4) T(17.7) R(15.9) S(11.5)	I(76.1)	G(97.3)	P(92.9)	G(95.6)	R(90.3)	A(70.8) V(18.6)	F(49.6) V(17.7) I(11.5)
21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Y(79.6)	T(59.3) A(35.4)	T(75.2) A(11.5)	G(44.2) R(15.9) E(15.0)	K(27.4) R(24.8) Q(22.1)	I(94.7)	I(81.4)	G(94.7)	D(80.5) N(15.0)	I(92.9)
31	32	33	34	35					
R(95.6)	Q(71.7) K(19.5)	A(100)	H(89.4)	C(99.1)					

图1 NSI和SI型HIV-1病毒gp120 V3区的序列特征

Fig.1 The characteristic of HIV-1 V3 sequences from NSI and SI strains

A. NSI型病毒V3区的一致序列；B. SI型病毒V3区的一致序列。NSI和SI型HIV-1病毒V3区的一致序列分别从135个和113个公开发表的HIV-1 V3序列信息中获得（Milich et al, 1997）。相应氨基酸在V3区的位置被标示在该氨基酸的上面。括号中的数值代表相应氨基酸在每个位点上的出现频率（%），只有出现频率大于10%的氨基酸被显示。

A. The V3 consensus sequence of HIV-1 NSI strains; B. The V3 consensus sequence of HIV-1 SI strains. NSI-like and SI-like consensus sequences were derived form 135 and 113 published V3 sequences, respectively (Milich et al, 1997). Position numbers are shown above the corresponding amino acids. Numbers in parentheses represent the percentage of sequences containing the corresponding amino acid (%), and only amino acids that occurred in more than 10% sequences are shown.

1病毒，其V3区都具有第11位点上的一个保守的、不带电荷的氨基酸（通常为丝氨酸或甘氨酸）和第25位点上的一个带负电荷的氨基酸（如谷氨酸或天门冬氨酸）（Resch et al, 2001; Xiao et al, 1998）。此外，HIV-1的细胞嗜性还与V3区的净电荷（net charge）数有关，净电荷数等于V3区内所有带正电荷氨基酸之和减去所有带负电荷氨基酸之和。V3区的净电荷数越高，病毒越倾向于用CX-CR4作为辅助受体，因此，X4（SI）型病毒的V3区往往具有比R5（NSI）型病毒更高的净电荷数（Bhattacharyya et al, 1996; Chesebro et al, 1996; Fouchier et al, 1992）。

目前几种依据 V3 区对 HIV-1 表型进行预测的方法已经建立，通过这种生物信息学的方法，对病毒表型进行预测具有很高的准确性（Jensen et al, 2003; Jensen & van't Wout, 2003; Resch et al, 2001; Xiao et al, 1998)。因为 HIV-1 表型与 AIDS 的疾病进程密切相关，这种基于 V3 区序列对 HIV-1 表型进行预测，将为 AIDS 预防和治疗提供重要信息。

4 结　语

HIV-1 的表型对病毒感染、传播及 AIDS 病程的发展至关重要。依据病毒在 MT-2 细胞中诱导形成合胞体的能力，HIV-1 的表型分为 SI 和 NSI 型 (Cheng-Mayer et al, 1988)。另外，依据所用辅助受体的不同，HIV-1 又被分为 R5、X4 和 R5X4 型 (Berger et al, 1998)。在病毒的复制力、细胞嗜性以及合胞体诱导能力上，SI 型与 X4 型病毒一致，NSI 型与 R5 型病毒一致。在 HIV-1 感染过程中，疾病的发展伴随着病毒从 NSI 型向 SI 型、及 R5 型向 X4 型的转变（Connor et al, 1997)。

当前全球 AIDS 流行日趋严重，特别是在发展中国家。在我国 AIDS 的流行正在进入高速发展期，采取有效的预防和治疗措施十分必要（Zhang et al, 2002)。依据 HIV-1 感染者的疾病状态，对他们进行适时合理的治疗是预防和治疗 AIDS 的重要措施。因为 HIV-1 的表型直接关系到病毒的传播和疾病的发展，了解感染者体内病毒的表型，将为何时采取合理的治疗方案提供非常重要的信息。HIV-1 的表型主要由病毒 gp120 的 V3 区决定，依据 V3 区的序列信息，对 HIV-1 的表型进行预测的生物信息学方法具有很高的准确性（Jensen & van't Wout, 2003)。因此，通过分析 V3 区的序列信息，对病毒表型进行预测，将为 AIDS 治疗和预防提供很多理论上的依据。

参考文献：

Berger EA, Doms RW, Fenyo EM, Korber BT, Littman DR, Moore JP, Sattentau QJ, Schuitemaker H, Sodroski J, Weiss RA. 1998. A new classification for HIV-1 [J]. *Nature*, **391** (6664): 240.

Bhattacharyya D, Brooks BR, Callahan L. 1996. Positioning of positively charged residues in the V3 loop correlates with HIV type 1 syncytium-inducing phenotype [J]. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, **12** (2): 83-90.

Cheng-Mayer C, Seto D, Tateno M, Levy JA. 1988. Biologic features of HIV-1 that correlate with virulence in the host [J]. *Science*, **240** (4848): 80-82.

Chesebro B, Wehrly K, Nishio J, Perryman S. 1996. Mapping of independent V3 envelope determinants of human immunodeficiency virus type 1 macrophage tropism and syncytium formation in lymphocytes [J]. *J. Virol.*, **70** (12): 9055-9059.

Cocchi F, DeVico AL, Garzino-Demo A, Cara A, Gallo RC, Lusso P. 1996. The V3 domain of the HIV-1 gp120 envelope glycoprotein is critical for chemokine-mediated blockade of infection [J]. *Nat. Med.*, **2** (11): 1244-1247.

Connor RI, Sheridan KE, Ceradini D, Choe S, Landau NR. 1997. Change in coreceptor use correlates with disease progression in HIV-1: Infected individuals [J]. *J. Exp. Med.*, **185** (4): 621-628.

Fouchier RA, Groenink M, Kootstra NA, Tersmette M, Huisman HG, Miedema F, Schuitemaker H. 1992. Phenotype-associated sequence variation in the third variable domain of the human immunodeficiency virus type 1 gp120 molecule [J]. *J. Virol.*, **66** (5): 3183-3187.

Hoffman TL, Stephens EB, Narayan O, Doms RW. 1998. HIV type Ⅰ envelope determinants for use of the CCR2b, CCR3, STRL33, and APJ coreceptors [J]. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **95** (19): 11360-11365.

Hoffman NG, Seillier-Moiseiwitsch F, Ahn J, Walker JM, Swanstrom R. 2002. Variability in the human immunodeficiency virus type 1 gp120 Env protein linked to phenotype-associated changes in the V3 loop [J]. *J. Virol.*, **76** (8): 3852-3864.

Hung CS, Vander Heyden N, Ratner L. 1999. Analysis of the critical domain in the V3 loop of human immunodeficiency virus type 1 gp120 involved in CCR5 utilization [J]. *J. Virol.*, **73** (10): 8216-8226.

Jensen MA, Li FS, van't Wout AB, Nickle DC, Shriner D, He HX, McLaughlin S, Shankarappa R, Margolick JB, Mullins JI. 2003. Improved coreceptor usage prediction and genotypic monitoring of R5-to-X4 transition by motif analysis of human immunodeficiency virus type 1 env V3 loop sequences [J]. *J. Virol.*, **77** (24): 13376-13388.

Jensen MA, van't Wout AB. 2003. Predicting HIV-1 coreceptor usage with sequence analysis [J]. *AIDS Rev.*, **5** (2): 104-112.

Karlsson A, Parsmyr K, Sandstrom E, Fenyo EM, Albert J. 1994. MT-2 cell tropism as prognostic marker for disease progression in human immunodeficiency virus type 1 infection [J]. *J. Clin. Microbiol.*, **32** (2): 364-370.

Liu R, Paxton WA, Choe S, Ceradini D, Martin SR, Horuk R, MacDonald ME, Stuhlmann H, Koup RA, Landau NR. 1996. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection [J]. *Cell*, **86** (3): 367-377.

Milich L, Margolin BH, Swanstrom R. 1997. Patterns of amino acid variability in NSI-like and SI-like V3 sequences and a linked change in the CD4-binding domain of the HIV-1 Env protein [J]. *Virology*, **239** (1): 108-118.

Resch W, Hoffman N, Swanstrom R. 2001. Improved success of phenotype prediction of the human immunodeficiency virus type 1 from envelope variable loop 3 sequence using neural networks [J]. *Virology*, **288** (1): 51-62.

Samson M, Libert F, Doranz BJ, Rucker J, Liesnard C, Farber CM, Saragosti S, Lapoumeroulie C, Cognaux J, Forceille C, Muyldermans G, Verhofstede C, Burtonboy G, Georges M, Imai T, Rana

S, Yi Y, Smyth RJ, Collman RG, Doms RW, Vassart G, Parmentier M. 1996. Resistance to HIV-1 infection in Caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene [J]. *Nature*, **382** (6593): 722-725.

Sato H, Kato K, Takebe Y. 1999. Functional complementation of the envelope hypervariable V3 loop of human immunodeficiency virus type 1 subtype B by the subtype E V3 loop [J]. *Virology*, **257** (2): 491-501.

Schuitemaker H, Kootstra NA, de Goede RE, de Wolf F, Miedema F, Tersmette M. 1991. Monocytotropic human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) variants detectable in all stages of HIV-1 infection lack T-cell line tropism and syncytium-inducing ability in primary T-cell culture [J]. *J. Virol.*, **65** (1): 356-363.

Schuitemaker H, Koot M, Kootstra NA, Dercksen MW, de Goede RE, van Steenwijk RP, Lange JM, Schattenkerk JK, Miedema F, Tersmette M. 1992. Biological phenotype of human immunodeficiency virus type 1 clones at different stages of infection: Progression of disease is associated with a shift from monocytotropic to T-cell-tropic virus population [J]. *J. Virol.*, **66** (3): 1354-1360.

Shioda T, Levy JA, Cheng-Mayer C. 1991. Macrophage and T cell-line tropisms of HIV-1 are determined by specific regions of the envelope gp120 gene [J]. *Nature*, **349** (6305): 167-169.

Shioda T, Levy JA, Cheng-Mayer C. 1992. Small amino acid changes in the V3 hypervariable region of gp120 can affect the T-cell-line and macrophage tropism of human immunodeficiency virus type 1 [J]. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **89** (20): 9434-9438.

Shioda T, Oka S, Xin X, Liu H, Harukuni R, Kurotani A, Fukushima M, Hasan MK, Shiino T, Takebe Y, Iwamoto A, Nagai Y. 1997. *In vivo* sequence variability of human immunodeficiency virus type 1 envelope gp120: Association of V2 extension with slow disease progression [J]. *J. Virol.*, **71** (7): 4871-4881.

Speck RF, Wehrly K, Platt EJ, Atchison RE, Charo IF, Kabat D, Chesebro B, Goldsmith MA. 1997. Selective employment of chemokine receptors as human immunodeficiency virus type 1 coreceptors determined by individual amino acids within the envelope V3 loop [J]. *J. Virol.*, **71** (9): 7136-7139.

Tersmette M, de Goede RE, Al BJ, Winkel IN, Gruters RA, Cuypers HT, Huisman HG, Miedema F. 1988. Differential syncytium-inducing capacity of human immunodeficiency virus isolates: Frequent detection of syncytium-inducing isolates in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and AIDS-related complex [J]. *J. Virol.*, **62** (6): 2026-2032.

Toohey K, Wehrly K, Nishio J, Perryman S, Chesebro B. 1995. Human immunodeficiency virus envelope V1 and V2 regions influence replication efficiency in macrophages by affecting virus spread [J]. *Virology*, **213** (1): 70-79.

Xiao L, Owen SM, Goldman I, Lal AA, de Jong JJ, Goudsmit J, Lal RB. 1998. CCR5 coreceptor usage of non-syncytium-inducing primary HIV-1 is independent of phylogenetically distinct global HIV-1 isolates: Delineation of consensus motif in the V3 domain that predicts CCR-5 usage [J]. *Virology*, **240** (1): 83-92.

Yamashita A, Yamamoto N, Matsuda J, Koyanagi Y. 1994. Cell type-specific heterogeneity of the HIV-1 V3 loop in infected individuals: Selection of virus in macrophages and plasma [J]. *Virology*, **204** (1): 170-179.

Zhang CY, Yang RG, Xia XS, Qin SY, Dai JP, Zhang Z, Peng Z, Wei T, Liu H, Pu D, Luo J, Takebe Y, Ben K. 2002. High prevalence of HIV-1 and hepatitis C virus coinfection among injection drug users in the southeastern region of Yunnan, China [J]. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.*, **29** (2): 191-196.

Zhu T, Mo H, Wang N, Nam DS, Cao Y, Koup RA, Ho DD. 1993. Genotypic and phenotypic characterization of HIV-1 patients with primary infection [J]. *Science*, **261** (5125): 1179-1181.